

# Grensincidenten

## Citation for published version (APA):

Durieux, M. E. (2001). Grensincidenten: modulating the injury response. Maastricht: Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/spe.20010907md>

## Document status and date:

Published: 07/09/2001

## DOI:

[10.26481/spe.20010907md](https://doi.org/10.26481/spe.20010907md)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# **Grensincidenten**

## ***Modulating the injury response***

### **REDE**

uitgesproken bij de aanvaarding van het  
ambt van hoogleraar Anesthesiologie aan de  
Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Maastricht  
op vrijdag 7 september 2001

door

Dr. M.E. Durieux



# INHOUD

Inleiding .....	1
Dankbetuigingen .....	1
Het geval Buitenbroek .....	8
Anesthesie mortaliteit en onderzoek .....	10
Grensincidenten .....	15
Hoe ontstaan grensincidenten? .....	17
De injury response .....	20
Een onderzoeksprogramma .....	27
Het geval Van der Stoelen .....	31
Slotwoord .....	34



## Grensincidenten

### *Modulating the injury response*

Geachte toehoorders,

#### ***Inleiding***

Ik wil de gebruikelijke volgorde van de inaugurale rede vandaag eens omdraaien. Bij het beluisteren en doorlezen van zulke redes heb ik regelmatig geconstateerd dat het traditionele dankwoord aan het eind vaak een tegenvaller was. Volgend op een betoog dat zorgvuldig is opgebouwd en dat uitloopt op een dramatische climax, vormt het dankwoord aan het einde een anticlimax. Men verwacht na de laatste concluderende volzinnen een krachtig “ik heb gezegd” en dan applaus. In plaats daarvan volgen op dat moment de dankbetuigingen. Na het vurige verhaal dat vooraf ging krijgen deze niet de nadruk die ze verdienen en het betoog zelf krijgt er een zwakker einde door. Ik doe het vandaag dus eens anders.

#### ***Dankbetuigingen***

Om te beginnen wil ik mijn hartelijke dank uitspreken aan het bestuur van de Universiteit Maastricht, de Faculteit der Geneeskunde en het academisch ziekenhuis Maastricht voor het

in mij gestelde vertrouwen. Het van de andere kant van de wereld binnenhalen van een hoogleraar getuigt van moed. Het is aan mij om aan te tonen dat Uw beslissing de juiste is geweest.

Mijn binnenvallen in Nederland heeft begrijpelijkerwijze enige verbazing en wellicht zelfs verwarring gewekt bij de anesthesiologische gemeenschap. In eerste instantie gold dit voor de afdeling anesthesiologie van het azM, die zich opeens geconfronteerd zag met een zo goed als onbekende. In de afgelopen maanden zijn we al een stuk dichterbij elkaar toe gegroeid en ik heb er alle vertrouwen in dat de samenwerking over de komende jaren een goede zal zijn. Ik dank jullie voor jullie bereidwilligheid om met mij samen een nieuwe weg voor anesthesiologie Maastricht uit te stippelen en te implementeren.

Ook de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie en speciaal het Concilium Anesthesiologicum dank ik voor hun medewerking.

Met name gaat mijn dank in dit verband uit naar Professor Knappe en Professor Kalkman van de afdeling Anesthesiologie in Utrecht. Hans en Cor, jullie zijn een ongelooflijke steun geweest de afgelopen paar jaar. Niet alleen met praktisch advies, maar ook met mentale steun, hebben jullie me van het begin af aan terzijde gestaan en ik ben daar buitengewoon dankbaar voor.

Die dank kan ik, denk ik, het best concreet maken door het opbouwen van gezamenlijke, productieve samenwerkingsverbanden en ik zie daar dan ook enorm naar uit.

Dan ben ik grote dank schuldig aan Professor Roord van de afdeling Kindergeneeskunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. John, ik zal nooit vergeten hoe je, zoveel jaren geleden inmiddels, toen jij op sabattical in Charlottesville was, me aangeraden hebt me te oriënteren op een promotie in Nederland. Nu, terugkijkend, kan ik slechts verbaasd staan over je ver vooruitziende blik. Je bent in grote mate verantwoordelijk voor het feit dat ik hier nu sta. En niet alleen dat, maar je hebt me ook de laatste jaren met raad en daad bijgestaan en ik kan je daar niet genoeg voor bedanken.

*I need to switch languages here for a moment, to express my gratitude to a number of people outside the Netherlands who have been instrumental in my development.*

*First, Professor Van Aken, Chair of the Department of Anesthesiology in Münster. Hugo, you are another one of those people who have kept an eye on my development over the years, always available to provide advice, and nudging me in the right direction at the right moment. I am very happy that our acquaintance eventually resulted in an extremely fruitful*



*research collaboration. Now that we are a little closer geographically, I look forward to more frequent contact and a further intensification of our joint projects.*

*Instrumental in my development was Professor Longnecker, currently Chair of the Department of Anesthesiology at the University of Pennsylvania in Philadelphia. David, you were the one who brought me from the University of Leiden to the University of Virginia, and you were the one who made me choose anesthesiology as a career. As if this were not enough, you provided me with an introduction to research that made me decide to embark on a career in academic medicine. Simply put, you have to a very great extent defined how my professional life has developed, and I am immensely grateful for the training, guidance and support I have received from you.*

*My thanks go next to Professor Epstein, from the Department of Anesthesiology at the University of Virginia. Bob, you were Chair at Virginia when I arrived there as a medical student, and it is due to you that my brief stay in David Longnecker's lab turned into a residency, a fellowship, and eventually a faculty position. At all times have I felt your unwavering support behind me. I will never forget – among so many other things – the energy and tenacity with which you pursued permanent resident status for Marijke and me at a time that the two of us had*

*largely given up the hope of success. I thank you for everything you have contributed to my life. The subsequent Chairs – Ray Roy, Roger Johns, and Carl Lynch – I thank for maintaining that support.*

*I thank the faculty and the residents of the Department of Anesthesiology at Virginia. So many names there are that I can not start to mention them here, but let me just say that no one could wish to learn and work in a better department than Virginia. If anyone claims to be better in training residents or providing clinical care, and in collegiality among faculty and residents, well, I'd like to see it. Maybe I can best express my appreciation by saying that I will try very hard to emulate that quality in Maastricht.*

*For my training as a researcher, my gratitude goes in the first place to Professor Lynch, from the Department of Pharmacology at the University of Virginia. Kevin, the first time we met was when I made an appointment to discuss the possibility of a fellowship in your laboratory. When I entered your office, I found you on your knees underneath your desk, connecting some computer equipment. I think I was slightly surprised, and not until I had spent some time in your lab could I appreciate how typical this initial meeting was. But I did learn the "Lynch way to knowledge" at least to a modest extent, and I*

*learned an unbelievable amount about the business of doing science. Our joint discovery of the LPA receptor in oocytes turned out to be a critical point in my career, and I am happy to have contributed a little bit to your career path as well, as you have eventually focused much of your lab effort on lipid mediator signaling. Thank you for everything you have given me, as a mentor and as a friend.*

*But if Kevin Lynch provided me with the bulk of my research training, the bulk of my own research was done by the various people in my own lab. Indeed, I have published only a single research paper on which I am the only author. Everything else was done by a team. More than 50 students, fellows, residents and technicians have worked in the lab over these years, too many to name them all, and I do not want to give the impression that some were more important than others by selecting some names and leaving other names unsaid. Let me just say that the greatest joy of doing research has been in teaching you, in seeing you grow, and, eventually, outgrow me in skills and knowledge. Without you, it simply would not have been worth the effort.*

De laatste dankwoorden, tenslotte, voor mijn familie en mijn gezin. Hans, mijn grootste spijt vandaag is dat Adri hier niet aanwezig heeft kunnen zijn. Ik weet hoezeer ze het op prijs zou

hebben gesteld. Zonder jullie was ik hier nooit gekomen. Alleen al op biologische gronden zou het lastig geweest zijn, maar dat is niet waar ik op doel. De vrijheid die jullie mij gelaten hebben om te doen wat voor mij het beste was is me ongelooflijk veel waard geweest. Ik weet hoe moeilijk het voor Adri was om mij naar Amerika te zien vertrekken, maar toch heeft ze dat niet alleen voor zich gehouden, maar de onderneming zelfs aangemoedigd, en dat is iets heel bijzonders. Het gevolg van deze vrijheid is dat Biep, Rob, Charles en ik als heel verschillende personen opgegroeid zijn en ook van de interacties tussen die verschillende persoonlijkheden heb ik enorm veel geleerd.

Mijk, de 25 jaar dat we elkaar kennen zijn een fantastisch avontuur geweest en ik kan alleen maar hopen dat we dat avontuur nog lang gezamenlijk kunnen voortzetten. David en Renée, ik ben enorm blij dat jullie een deel van dat avontuur zijn geworden en ik zie enorm uit naar hoe jullie je eigen leven zullen gaan inrichten. En jullie zelf, wel, jullie vragen je waarschijnlijk af wanneer ik nou eens klaar ben met dat opnoemen van al die mensen en wanneer ik nou eindelijk eens ga zeggen wat ik te zeggen heb.

## *Het geval Buitenbroek*

Welnu, laat mij nu dan proberen in kort bestek een paar van de grondbeginselen te bespreken die ik gedistilleerd heb uit de jaren waarin ik met de genoemde mensen heb mogen samenwerken.

De titel van deze rede is “Grensincidenten”. Dit heeft niets te maken met de aanwezigheid van België of met de nabijheid van de Voerstreek. Nee, ik zal spreken over grensincidenten die zich binnen het ziekenhuis voordoen.

Laten we eens kijken naar het verblijf in het ziekenhuis van een fictieve patiënt, die ik de heer Buitenbroek zal noemen. Piet Buitenbroek is gepensioneerd, actief en gezond. Tenminste, hij voelt zich gezond. Bij een routine test wordt echter een potentieel serieus probleem gediagnosticeerd en hij wordt in het ziekenhuis opgenomen voor een noodzakelijke grote operatie. Ik laat met opzet in het ongewisse wat voor ingreep er verricht gaat worden, omdat ik niet de indruk wil wekken dat de problematiek die ik ga beschrijven alleen met bepaalde ingrepen zou samenhangen. Voorbeelden zouden zijn: het verwijderen van een grote tumor uit de buik, een operatie aan een van de grote bloedvaten, of een operatie aan het hart. Hoe dan ook, het is een grote ingreep die gepaard zal gaan met flink bloedverlies, en

gezien zijn leeftijd wordt besloten dat de heer Buitenbroek na afloop enkele dagen ter observatie op de intensive care afdeling zal worden opgenomen. Tot zo ver een routine verhaal, dat zich bijna dagelijks op het AZM zou kunnen afspelen. De operatie blijkt technisch meer complex te zijn dan verwacht, maar verloopt, ondanks ernstig bloedverlies, goed. Ook anesthesiologisch is het niet eenvoudig, maar na 6 uur hard werk op de OK wordt de heer Buitenbroek in stabiele toestand op de intensive care gebracht. Besloten wordt om de mechanische beademing, gebruikt tijdens de operatie, tijdens de nacht voort te zetten. *So far, so good.*

Maar dan beginnen er dingen fout te gaan. De patiënt blijkt de volgende dag niet sterk genoeg om zelf te ademen en de mechanische beademing wordt een dag verlengd. Nog altijd niet ongebruikelijk. Maar de tweede dag postoperatief blijkt de beademing niet verbeterd, integendeel – er zijn hogere beademingsdrukken nodig. Tegelijkertijd is de bloeddruk van de patiënt aan de lage kant. Er wordt meer vocht toegediend, helaas met slechts tijdelijk succes. Besloten wordt een catheter te plaatsen in de longslagader waardoor de pompfunctie van het hart beter beoordeeld kan worden. Op basis van hiermee verkregen gegevens wordt een ernstige ontregeling van het ontstekingssysteem geconstateerd. Agressieve therapie wordt ingesteld. Vanaf dit punt wordt het verhaal technisch erg

complex, maar het beloop is helaas bedroevend eenvoudig. Tijdens de komende dagen wordt beademing steeds moeilijker. Zelfs met zeer hoge drukken en hoge concentraties zuurstof is de zuurstofspanning in het bloed niet op peil te houden. Ook het handhaven van een adequate bloeddruk eist grote inspanning. Dan begint de pompfunctie van het hart te verminderen. Ook dit wordt met intraveneuze medicatie behandeld, maar met matig succes. Dan wordt duidelijk dat de lever niet goed meer werkt en tenslotte falen de nieren. Tien dagen na de ingreep overlijdt de heer Buitenbroek.

Het hier beschreven verhaal, of een variant er van, speelt zich helaas veel te vaak af. Afhankelijk van de exacte constellatie van symptomen wordt het geclassificeerd als *sepsis*, of *systemic inflammatory response syndrome*. De longproblematiek staat bekend onder de naam *adult respiratory distress syndrome*. Het exacte klinisch beeld is niet zo belangrijk. Wat ik vandaag wil doen is wat dieper doordenken over enkele aspecten van het verhaal van de heer Buitenbroek.

### ***Anesthesie mortaliteit en onderzoek***

Laat ik beginnen met te wijzen op het feit dat Piet Buitenbroek een grote operatieve ingreep overleefde, een operatie die 6 uur duurde, technisch een stuk complexer bleek dan verwacht en die

gepaard ging met enkele liters bloedverlies. Wij vinden dit eigenlijk niet meer dan normaal, maar in feite is dit bijna wonderbaarlijk. Laten we dit eens nader beschouwen in de context van onderzoek in de anesthesiologie.

Slechts enkele tientallen jaren geleden kwam mortaliteit als gevolg van de anesthesie dusdanig veel voor, dat het reduceren hiervan *hét* aandachtspunt binnen het vakgebied was. Momenteel zijn we op het punt gekomen dat anesthesiologische mortaliteit zo weinig voorkomt, dat we eigenlijk niet meer kunnen zeggen *hoe* weinig: het eist zoveel patiënten om een studie te doen waaruit het overlijdenspercentage berekend kan worden dat zo'n studie technisch niet langer uitvoerbaar is. Sterfte uitsluitend als gevolg van anesthesie overkwam rond 1980 waarschijnlijk 1 op de 10.000 patiënten en nu waarschijnlijk niet meer dan 1 op de 100.000 patiënten. Bij gezonde patiënten voor dagbehandeling ligt het aantal waarschijnlijk dichterbij 1 op de 250.000. Met andere woorden: wanneer U een routinematige ingreep onder anesthesie te ondergaan heeft, is het risico om onderweg naar het ziekenhuis door een auto-ongeluk om het leven te komen vaak groter dan de kans om tijdens de ingreep door een probleem met de anesthesie te sterven. Hiermee staat de anesthesie binnen de geneeskunde op de eerste plaats wat veiligheid betreft. In de industrie doet momenteel het *six sigma* concept opgang. Het is



een programma om productiefouten te beperken tot een minimale waarde, gebaseerd op de statistische maat van de standaardafwijking, aangeduid als *sigma*. Terwijl de industrie 6 standaardafwijkingen als minimale waarde accepteert, is de geneeskunde nog lang zo ver niet: 3 *sigma* is zo'n beetje het gemiddelde. De anesthesie loopt met 5 *sigma* voorop. Hoe is deze dramatische veiligheid tot stand gekomen? Heel in het kort: beter begrip van de werkingsmechanismen van de gebruikte middelen, veiliger medicamenten, betere apparatuur en betere technieken en vooral betere opleiding.

Maar laat ik niet de indruk wekken dat operatie hiermee gevaarloos is geworden. Integendeel. Gaan we kijken naar perioperatieve mortaliteit – overlijden rond de operatie – dan is het verhaal heel anders. De getallen hier zijn sterk afhankelijk van de soort ingreep en de leeftijd van de patiënt, maar als we een algemeen gemiddelde berekenen komen we ongeveer op 0,5 tot 1%. Een van de grootste en beste studies is het Britse CEPOD onderzoek, dat mortaliteit van ongeveer een half miljoen ingrepen in 1987 bekeek. Perioperatieve sterfte was ongeveer 0,8%, anesthesiologische sterfte 1 op de 200.000. Met andere woorden: de kans op overlijden als gevolg van *operatie* is momenteel ongeveer 1000 maal zo groot als de kans op overlijden als gevolg van *anesthesie*. Uit deze conclusie volgt een aantal uiterst belangrijke consequenties.

Om te beginnen zijn er grote consequenties voor het onderzoek binnen de anesthesiologie. Het klinkt wellicht vreemd, maar onderzoek specifiek gericht op reductie van door anesthesie veroorzaakte sterfte heeft in feite geen zin meer. In de eerste plaats zijn we niet meer in staat om anesthesiologische mortaliteit te meten, laat staan dat we *verbeteringen* zouden kunnen bepalen. In de tweede plaats is de te behalen winst zo gering dat een kosten-baten analyse in mijn ogen negatief uitvalt. Simpel gezegd: gezien de beperkte omvang van researchbudgetten in Nederland moet men zich afvragen of zulk onderzoek wel de optimale besteding van onderzoeksgeld is. We kunnen ons eenvoudigweg niet permitteren geld te besteden aan zaken met weinig impact op de patiëntenzorg.

Onderzoek dat zich op veiligheid van de anesthesie zelf richt kan daarom beter gefocused worden op twee zaken. In de eerste plaats het voorkómen van complicaties die wellicht minder dramatisch zijn dan overlijden, maar veel en veel vaker voorkomen. Een goed voorbeeld is zenuwbeschadiging door positionering op de operatietafel, een complicatie die nog al te vaak optreedt. In de tweede plaats het voorkomen van menselijk falen. In de burgerluchtvaart is 60 tot 80% van de ongelukken het gevolg van menselijk falen en ook in de geneeskunde is het aantal menselijke fouten hoog. Een recent rapport van het Institute of Medicine in de VS berekende op basis van

betrouwbare gegevens dat er in de VS per jaar tussen de 40.000 en 100.000 mensen overlijden als gevolg van fouten in ziekenhuizen. Om dit in perspectief te plaatsen: in de VS overlijden jaarlijks 16.000 mensen aan AIDS, 42.000 aan borstkanker en 43.000 aan auto-ongelukken! En bedenk dat we hier alleen praten over sterfte, niet over andere vormen van schade en dan nog alleen over sterfte binnen ziekenhuizen. Naast de menselijke aspecten zijn de financiële consequenties enorm. Hetzelfde rapport rekende voor dat een academisch ziekenhuis van 700 bedden een jaarlijkse besparing van 2,8 miljoen dollar zou kunnen realiseren als medicatiefouten werden geëlimineerd. De omvang van het probleem zal duidelijk zijn. Er is geen enkele reden om aan te nemen dat de situatie in Nederland anders zou wezen. Hoe ontstaan deze fouten? Op dezelfde manier als ze in de luchtvaart ontstaan. We werken met complexe systemen, vaak onder stressvolle situaties, er moet nauw worden samengewerkt door mensen met verschillende prioriteiten, ons werkschema komt niet altijd overeen met onze biologische klok. Hoe zijn deze fouten te vermijden? Het Institute of Medicine rapport gaf een aantal suggesties, waarvan sommige van speciale relevantie voor de anesthesiologie zijn: documentatie en rapportage van incidenten en met name teamtraining en simulatietraining. De vereiste simulatortraining voor assistenten anesthesiologie in Nederland is een stapje in de goede richting. Gebruikmakend van een geavanceerde

patiëntsimulator in Leiden leren anesthesisten in opleiding om complexe problemen binnen het vakgebied op te lossen. Echter, de realiteit is dat niet zozeer specialisten in opleiding, maar hele OK teams dit soort training nodig heeft en op regelmatige tijden opnieuw nodig heeft. Ik wil dan ook pleiten voor uitbreiding van de simulatorfaciliteiten binnen Nederland. Het is een gebied waar we, doordat ons land klein is, de mogelijkheid hebben om de rest van de wereld voor te zijn en derhalve een wereldwijde voorbeeldfunctie kunnen vervullen. Hierbij moet bedacht worden dat dit soort patiëntsimulators niet alleen voor OK teams, maar ook voor medisch studenten, intensive care verpleegkundigen en andere groepen binnen en buiten het ziekenhuis van groot nut kunnen zijn.

Dit soort onderzoek – naar complicaties en fouten – kan de *outcome* van het anesthesiologische deel van de operatieve ingreep verbeteren. Maar als we echt iets willen doen aan de *outcome* van operatieve ingrepen, dan is er meer nodig.

### ***Grensincidenten***

Hoe komt het nu dat de *outcome* van operaties ruwweg 1000 maal zo slecht is als de anesthesiologische *outcome*? Vanzelfsprekend niet omdat de snijdende specialismen hun werk minder goed zouden doen dan de anesthesisten. Dat we heel

ergens anders moeten kijken wordt onmiddellijk duidelijk als we het lijstje doornemen van het soort processen waar patiënten na operatie aan overlijden: de “top 5”, gezamenlijk verantwoordelijk voor 50% van de perioperatieve sterfte, zijn longontsteking, hartfalen, hartinfarct, bloedstolsels in de longen en – zoals we zagen bij de heer Buitenbroek – longproblematiek. We praten over ontregeling van het ontstekingssysteem, van het stollingssysteem en over orgaanfalen. Dit zijn niet het soort zaken waar de operator veel aan kan doen, nietwaar? Maar dan, als we even doordenken, het zijn ook niet het soort zaken waar de anesthesioloog veel aan kan doen, is het niet?

Hier komen we denk ik bij de kern van de zaak. Veel van de problemen waaraan patiënten na operaties overlijden, de problemen die maken dat perioperatieve *outcomes* zoveel slechter zijn dan anesthesiologische *outcomes*, ontstaan ergens in een niemandsland tussen de operator en de anesthesioloog in. Het is deze problematiek waar ik naar verwijs met de titel van deze voordracht: grensincidenten. We praten over grote problemen die ontstaan ergens op een grens tussen de gebieden die aan de anesthesist en de operator zijn toegewezen. Ongetwijfeld dragen de activiteiten van beide specialisten bij aan deze complicaties, maar geen van beiden zijn ze duidelijk direct verantwoordelijk. De gevolgen zijn vaak ernstig en, zoals in het geval van de heer Buitenbroek, soms dodelijk. In de rest

van dit betoog wil ik bespreken hoe deze problemen ontstaan en een richting aangeven voor onderzoek naar het voorkómen er van.

### *Hoe ontstaan grensincidenten?*

Op fundamenteel niveau ontstaan grensincidenten doordat de taken van anesthesist en operateur tezamen niet de hele problematiek rond de patiënt bestrijken. De operateur heeft een pathologisch proces te repareren of te verwijderen. Het is duidelijk dat alle aandacht van de operateur daarop gericht moet zijn en de operatie is “geslaagd” als de reparatie of verwijdering gelukt is. De anesthesioloog heeft als eerste taak om de patiënt het enorme lichamelijke trauma van de operatie te laten overleven. Geen eenvoudige taak, als men bedenkt dat de weefselschade van een flinke operatie aardig overeen komt met die van een flink auto-ongeluk. Om deze taak te volbrengen bewaakt en bestuurt hij tijdens de ingreep de bloeddruk, de hartslag, het hartritme, de ademhaling, de temperatuur, de bloedstolling, de vulling van de vaten, de functie van de hersenen en nog tal van andere zaken. Vanuit zijn gezichtspunt is de operatie “geslaagd” als de patiënt levend naar de afdeling gaat en veel anesthesiologen zien hun patiënten dan ook niet meer wanneer zij eenmaal de recovery verlaten hebben. Maar niet alleen het operatieteam bekijkt de zaak van deze kant. Voor

de in spanning wachtende familieleden is “de operatie” het angstigste moment, en als het bericht komt dat de patiënt veilig op de recovery is haalt men opgelucht adem.

Maar deze gezichtpunten zijn onterecht. Zoals gezegd, de zaken gaan slechts uiterst zelden fout op de operatiekamer en patiënten die aan een ingreep overlijden doen dat in feite meestal na afloop.

Laten we nog eens terugkeren naar het geval Buitenbroek. Ik omschreef de heer Buitenbroek als “actief en gezond”. Desalniettemin overleed hij na zijn operatie. Als hij de operatie niet had gehad was hij niet – of in elk geval nog niet – overleden. Dit betekent dat er *tijdens de ingreep* iets in gang gezet moet zijn wat tot allerlei verdere complicaties leidde waar hij, een week later, aan bezweek. Dit proces (of deze processen) vallen duidelijk noch onder de kop “pathologisch probleem verwijderd”, noch onder “patiënt levend de operatie kamer uit”. Met andere woorden: operatie en/of anesthesie initieert een stuk problematiek dat noch onder het primaire aandachtsgebied van de anesthesioloog noch onder dat van de operator valt. En het is dit stuk problematiek dat verantwoordelijk is voor het grootste deel van de perioperatieve sterfte!

Voordat ik dieper in ga op dit “stuk problematiek” wil ik zorgen dat ik de zaken niet te zwart-wit stel. Vanzelfsprekend zijn veel operateurs en anesthesisten zich buitengewoon bewust dat hun activiteiten postoperatief tot problemen kunnen leiden en er worden actieve pogingen genomen om deze problemen te voorkomen. Sleutelgatoperaties en recent ontwikkelde *minimally invasive* hartchirurgie zijn grotendeels ontwikkeld om weefselbeschadiging te minimaliseren en daardoor postoperatieve complicaties te verminderen. Epiduraal anesthesie is uitgebreid getest op het vermogen om na operatie de long- en hartfunctie te helpen verbeteren en de effecten van operatie op de darm te helpen verminderen. De postoperatieve effecten van intraoperatieve toediening van allerlei soorten medicamenten is bestudeerd. Al deze studies bekijken in feite hetzelfde probleemgebied waar ik nu over spreek. Maar, desondanks, moeten we helaas concluderen dat er slechts heel weinig tot geen wezenlijke verbetering in *outcome* geconstateerd is met deze technieken. Wellicht het meest succesvolle voorbeeld tot nu toe is het geven van bètablokkers aan operatieve patiënten met verhoogd risico op hartproblemen. Bètablokkers worden routinematig gegeven voor de behandeling van hoge bloeddruk en zij verlagen de hartfrequentie. Zoals aangetoond in eerste instantie door Mangano en later door anderen, leidt het geven van deze routinemedicatie rond de operatie tot meer dan 10% daling van postoperatieve sterfte.



Aan de andere kant weten we dat ook het voorkómen van sommige intraoperatieve complicaties dramatische effecten kan hebben. Zo zijn door Sessler en anderen heel overtuigend de negatieve effecten van een temperatuurdaling aangetoond. Om een voorbeeld te noemen: als de temperatuur van de patiënt tijdens de ingreep met slechts 1,5° C daalt, verdrievoudigd daardoor de kans op een wondinfectie! Daarnaast is de kans op zuurstoftekort in het hart aanmerkelijk verhoogd, er treden meer stollingsproblemen op en nog een flink aantal andere onprettige zaken. Belangrijk dus om niet te vergeten dat zelfs kleine afwijkingen van de optimale toestand tot forse consequenties kunnen leiden.

Maar, nogmaals, hoe belangrijk deze bevindingen ook zijn, ze hebben het probleem van de heer Buitenbroek niet wezenlijk opgelost. We zullen dus dieper moeten zoeken. Zoals ik zei: er wordt tijdens de operatie een proces of een aantal processen in gang gezet die postoperatief tot problemen leiden. Wat zijn deze processen?

### *De injury response*

Als we het exacte antwoord op deze vraag wisten, dan waren we waarschijnlijk al een stuk dichterbij een oplossing van het

probleem. We weten het niet. Maar ik kan wel een paar suggesties doen over de richting waarin we moeten zoeken.

Mijns inziens wordt het grootste deel van de postoperatieve problemen waar ik over gesproken heb veroorzaakt door de reactie van het lichaam op beschadiging. In het kort, de *injury response*. Forse weefselschade, zoals bij een grote operatie, leidt tot allerlei reacties in het lichaam en het zijn juist deze reacties die de heer Buitenbroek en zijn gelijken in moeilijkheden brengen. Het mag in eerste instantie vreemd lijken dat zo'n reactie van het lichaam op beschadiging tot problemen zou leiden. Zou het niet eerder tot herstel aanleiding moeten geven? De oplossing van deze paradox volgt uit de onnatuurlijke situatie van weefselbeschadiging tijdens operatie.

Laten we ons even een verre, zeer verre voorvader van de heer Buitenbroek voorstellen, die tijdens een avondwandeling plotseling een sabeltandtijger tegenover zich ziet staan. De heer Buiten (de broek was in die tijd nog niet uitgevonden) besluit zijn avondwandeling te bekorten, maar hoewel hij een aardige sprint trekt haalt het dier hem in en zet hem de sabeltanden in het been. De bloederige details zal ik even overslaan – er zitten kinderen in de zaal – maar laten we het resultaat omschrijven als “ernstige weefselbeschadiging”. Op het geschreeuw van de heer Buiten komen gelukkig zijn stamgenoten aansnellen en de tijger

wordt op de vlucht gejaagd. Maar de heer Buiten blijft achter met flink bloedverlies en een flink gat in zijn been. Hoe reageert zijn lichaam hierop? Met een complexe, uitgebreide serie reacties, er op gericht om hem de grootst mogelijke kans te geven de gebeurtenis te overleven. Deze reacties komen grotendeels tot stand door vrijmaking van een groot aantal chemische stoffjes in het lichaam, die in het bloed circuleren en op verschillende plaatsen een verscheidenheid aan effecten teweeg brengen. Dit soort chemische stoffen worden *mediatoren* genoemd. Om een paar voorbeelden te noemen: sommige mediators leiden tot een verhoging van de hartfrequentie en laten de bloedvaten in grote delen van het lichaam zich samenknijpen waardoor bloed preferentieel naar hersenen en hart gevoerd wordt. Waarom? Wel, ernstige weefselbeschadiging gaat meestal gepaard met ernstig bloedverlies, en op deze wijze wordt de bloeddruk zoveel mogelijk op peil gehouden en de meest vitale organen zo goed mogelijk van bloed voorzien. Andere mediators activeren het bloedstollingsstelsel, om de bloeding zo snel mogelijk te stelpen. Weer andere systemen richten zich op de vrijwel onontkoombare wondinfectie. De massale hoeveelheden bacteriën die in de wond zijn binnengekomen moeten met grof geweld worden aangepakt. De voornaamste eerste verdediging zijn witte bloedcellen. Zij worden geactiveerd, kruipen naar de plaats des onheils en beginnen daar dodelijke producten te

genereren. Met andere woorden, er treedt een algemene ontstekingsreactie op. Nog andere mediators genereren pijn, om de heer Buiten er op te wijzen het beschadigde been rustig te houden. Dit alles bij elkaar, is de *injury response* en het resultaat van dit hele complexe gebeuren is dat de heer Buiten wellicht enige kans heeft om zijn weefselbeschadiging te overleven.

Voor ons op dit moment relevant is het feit dat het merendeel van deze *injury response* ook schadelijk voor de heer Buiten zelf kan zijn. Zo belast een sterke verhoging van de hartfrequentie het hart enorm en kan tot hartinfarct leiden. Activering van het stollingssysteem kan ook tot stolling op andere plaatsen in het lichaam leiden, met ernstige consequenties. De toxische chemicaliën gegenereerd door geactiveerde witte cellen zijn vaak net zo dodelijk voor menselijke cellen als voor bacteriën. Zelfs de pijn na weefselbeschadiging heeft aantoonbaar negatieve effecten, niet alleen psychisch, maar ook fysiek, omdat genezing er door wordt vertraagd. Maar het is duidelijk dat de heer Buiten zonder *injury response* geen kans op overleving zou hebben en in de koele kosten-baten analyse van de natuur is het dus een zinvolle reactie. Ware dit niet zo, dan zou het systeem zich niet zo hebben geëvolueerd.

Vergelijken we dit nu met de heer Buitenbroek op de operatiekamer. Ook hij reageert op de weefselbeschadiging met

een *injury response*. Ook hij ondergaat ernstig bloedverlies en ook hij maakt de mediators die zijn hartfrequentie verhogen en zijn bloedvaten laten samenknijpen. Maar hier is een verschil: er staat een anesthesioloog bij die continu de vochtbalans van het lichaam in de gaten houdt, die de zuurstofbindingscapaciteit van het bloed meet en die bloed en ander vocht toedient wanneer nodig. Met andere woorden: het verhogen van hartfrequentie is niet langer noodzakelijk. Ook de heer Buitenbroek activeert zijn stollingssysteem enorm als reactie op de beschadiging. Echter: de operateur zorgt er met hechtingen en electrocoagulatie voor dat alle bloeding aan het eind van de ingreep keurig gestelpt is en een overmatige activatie van de stolling is niet nodig. Ook de heer Buitenbroek activeert zijn witte bloedcellen en deze beginnen hun chemicaliën te genereren. Maar: de operatie vindt onder aseptische omstandigheden plaats en er zijn dus geen bacteriën in de wond aanwezig die gedood zouden moeten worden. Ook de heer Buitenbroek lijdt na de ingreep aan ernstige pijn, hoewel bij hem (doordat alle onderdelen aan het eind van de ingreep weer netjes aan elkaar gezet zijn) er geen reden is om de beschadigde delen heel stil te houden.

Wat dit alles betekent is dat de reacties van het lichaam van de heer Buitenbroek gebouwd zijn op sabeltandtijgers en niet op operaties. Een groot deel van de door weefselbeschadiging in gang gezette reacties zijn in feite niet langer nodig. Dit zou niet

zo erg zijn als niet, zoals ik eerder zei, de *injury response* ook buitengewoon schadelijk kan zijn voor de mens. In sabeltandtijden had de *injury response* een acceptabele kosten-baten analyse. Onder de situatie van een klinische operatie is dat niet langer het geval. De baten zijn grotendeels afwezig, terwijl de kosten in feite onveranderd zijn. Met andere woorden: we zien nog slechts de negatieve kanten en niet langer de positieve kanten van deze *injury response*.

Dit alles is nog ernstiger omdat we patiënten opereren die veel minder goed in staat zijn de negatieve kanten van de *injury response* op te vangen. Recent onderzoek heeft weer eens onderstreept dat tot zo'n 100-150 jaar geleden ruwweg 50% van de volwassen bevolking voor de leeftijd van 45 tot 50 jaar overleed. In sabeltandtijden zal dat percentage nog hoger gelegen hebben en we mogen er dus van uitgaan dat de heer Buiten jong was en bovendien in een goede lichamelijke conditie verkeerde. Van kantoorbuikjes was weinig sprake in die tijd. Hiertegenover staat de heer Buitenbroek, die tegen de 70 loopt en – hoewel 'gezond en actief' naar onze maatstaven – zich niet in fysieke toestand met zijn voorvader kan meten. Ook al had hij geen klachten, toch zijn zijn hart, zijn longen en alle andere systemen in de loop der jaren achteruit gegaan en er is geen twijfel over dat hij bv. een verhoging van hartfrequentie veel minder goed aan zou kunnen.

En wat is van dit alles het gevolg? De operatie zet een – grotendeels nutteloze – *injury response* in gang. In het geval van de heer Buitenbroek uitte dit zich voornamelijk in een ongebreidelde ontstekingsreactie, die eerst zijn longen en later zijn andere organen aantastte. Bij andere patiënten kan zich dit uiten in hartinfarct na de operatie, of in trombose. Bij praktisch alle patiënten uit het zich in postoperatieve pijn. Ongetwijfeld zal de overeenkomst met de 5 belangrijkste perioperatieve doodsoorzaken die we eerder bespraken U niet ontgaan. Met andere woorden, de *injury response* kan verantwoordelijk zijn voor een groot deel van de perioperatieve sterfte. Het is dan ook mijn mening, dat verbetering in postoperatieve *outcomes* gezocht moet worden in het voorkomen van een overmatige *injury response*.

Maar er is een complicerende factor. Hoeveel vooruitgang er ook geboekt is in operatietechniek en anesthesietechniek, het is nog steeds zo dat de beschadiging als gevolg van de ingreep in eerste instantie door het lichaam van de patiënt zelf moet worden genezen. Voor het goed verlopen van dit genezingsproces is een beperkte mate van *injury response* nodig. Om een voorbeeld te noemen: voor het dichtgroeien van wonden en het remodelleren van door operatie veranderde weefselstructuren zijn ook al weer complexe cascades van

mediatoren noodzakelijk, en wel deels dezelfde die deel uitmaken van de *injury response*. Met andere woorden: de *injury response* initieert ook de eerste stappen naar genezing. Dit betekent dat het simpelweg onderdrukken van de *injury response* niet de oplossing van ons probleem is. We kunnen bijvoorbeeld heel adequaat de ontstekingsreactie onderdrukken met steroïdhormonen, maar dan genezen ook de operatiewonden niet meer en het percentage postoperatieve wondinfecties is sterk verhoogd.

### ***Een onderzoeksprogramma***

Wat we dus nodig zullen hebben is – zowel tijdens de operatie als in de postoperatieve periode – een zorgvuldige, geïndividualiseerde *modulatie* van de verschillende aspecten van de *injury response*, zodat per onderdeel voldoende functie overblijft om het genezingsproces en revalidatie zo voorspoedig mogelijk te laten verlopen, maar niet zoveel dat het tot beschadiging van de patiënt zelf aanleiding geeft. Dit is een ambitieus doel en om dit doel te kunnen bereiken is een grootschalig onderzoeksprogramma nodig.

Het is hier niet de plaats om dit onderzoeksprogramma volledig te beschrijven, maar ik kan een paar aspecten noemen. De moleculaire en cellulaire mechanismen van de *injury response*



moeten in detail bekend worden en we zullen moeten weten hoeveel *response* noodzakelijk is voor optimale genezing. Ongetwijfeld zal dit patiënt-afhankelijk zijn. We zullen daarom de genetische predispositie van de patiënt voor een overmatige *injury response* moeten kunnen bepalen, zodat we op basis van die gegevens, van de fysiologische toestand van de patiënt en van de grootte van de ingreep de juiste graad van modulatie kunnen bepalen. We moeten kunnen meten in hoeverre verschillende componenten van de *injury response* intraoperatief en postoperatief geactiveerd worden. Daarnaast moeten er medicamenten en technieken ontwikkeld worden waarmee we selectief in de verschillende stappen van de *response* kunnen ingrijpen. Om de vele mediators en cascades adequaat te kunnen beïnvloeden zal waarschijnlijk een groot aantal farmaceutische middelen nodig zijn. Deels zullen deze al tijdens de operatie worden ingezet, om te voorkomen dat mediatorsystemen geactiveerd worden, deels zullen ze postoperatief gebruikt worden, om zich ontregelende systemen te moduleren.

Hoe brengen we zo'n ambitieus onderzoeksprogramma tot stand? Laat ik me beperken tot het noemen van een aantal essentiële randvoorwaarden.

Grensincidenten ontstaan op het gebied tussen operateur en anesthesioloog in. Het is dan ook absoluut noodzakelijk dat de oplossing voor deze problematiek gezocht wordt in samenwerkingsverbanden tussen anesthesiologen, snijdende specialisten en intensivisten. Te lang zijn onderzoeksprojecten te nauw binnen het vakgebied ingekaderd en hebben specialismen langs elkaar heen gewerkt. De problematiek die ik vandaag beschreef is niet op die manier op te lossen. De handen moeten hier ineengeslagen worden.

Er is onderzoek nodig op verschillende niveaus: op genetisch, moleculair/cellulair, orgaansysteem en patiëntniveau. Op elk van deze niveaus missen we essentiële informatie en alleen als onderzoek op elk van deze vlakken plaatsvindt en de verschillende onderzoeksniveaus onderling gecoördineerd en geïntegreerd worden hebben we een kans het probleem van de grensincidenten adequaat op te lossen.

Naast deze verticale integratie is ook horizontale integratie noodzakelijk. De veelheid aan onderzoekstechnieken benodigd voor een dergelijk programma kan niet door één of een paar instituten geleverd worden. En wat zeker voorkomen moet worden is dat men op verschillende plaatsen het wiel opnieuw gaat uitvinden. Ook het aantal patiënten benodigd om kwalitatief hoogstaande klinische studies te doen is zo groot dat

samenwerkingsverbanden voor *multi-center trials* absoluut een must zijn. Nederland, door haar beperkte grootte, loopt hier een zeker gevaar. In de eerste plaats zijn we wellicht wat geneigd om naar binnen, in plaats van naar buiten te kijken en om alles het liefst zelf te doen, omdat “de situatie in Nederland toch anders is”. Dat moet over zijn. Nederland en de Nederlandse situatie kan niet langer de maatstaf zijn. We moeten ons meer integreren in internationale samenwerkingsverbanden, op europees en mondiaal niveau. In de tweede plaats zijn onderzoeksmogelijkheden in Nederland beperkter en zullen beperkter blijven, dan ze in een groot land als de VS zijn. We moeten over deze verschillen niet te licht denken. De University of Virginia, waarvandaan ik naar Maastricht ben gekomen, sloot afgelopen najaar hun *capital campaign* af, een fundraiser voor particuliere donaties, en bracht hiermee meer dan een miljard dollar bijeen. Ik moet zeggen dat ik, toen ik dit hoorde, me even heb afgevraagd of ik op het juiste moment daar was weggegaan. Het is op de topuniversiteiten in de VS gebruikelijk dat stafleden met een onderzoekstaak niet meer dan één dag per week klinisch werk doen. Het incentive systeem stuurt op hoogstaand wetenschappelijk onderzoek. De hoeveelheid research geld die men heeft binnen gebracht en de kwaliteit van uitsluitend de 3 beste artikelen die men gepubliceerd heeft, bepalen promotie binnen het systeem. Productie van artikelen met matige impact wordt hiermee tegengegaan. Dit soort research support vergt

grote investeringen van de afdelingen, maar men is bereid en in staat om die te maken. Hier is dat nu eenmaal niet mogelijk en dat betekent dat we absoluut niet zonder internationale samenwerking kunnen.

Eén samenwerkingsverband dat niet onvermeld mag blijven is de samenwerking met de farmaceutische industrie. Alleen die industrie heeft de financiële middelen en capaciteit om het noodzakelijk geneesmiddelenonderzoek voor een dergelijk onderzoeksprogramma in een adequaat tempo te verrichten. Universiteiten kunnen de onderliggende principes aanleveren, maar zullen steeds minder in de gelegenheid zijn om ze om te zetten in een klinisch praktische uitvoering. De vertaling naar de kliniek kan alleen gebeuren in een ethisch verantwoorde samenwerking met commercieel gerichte groepen.

### *Het geval Van der Stoelen*

En hoe zou de behandeling van een patiënt als Piet Buitenbroek er in de toekomst dan uitzien? Daar is vanzelfsprekend geen voorspelling over te doen, maar ik kan wel een idee geven hoe het er uit zou kunnen komen te zien.

Laten we eens kijken naar het verblijf in het ziekenhuis van een fictieve patiënt, die ik de heer van der Stoelen zal noemen. Dirk

van der Stoelen is gepensioneerd, actief en gezond. Tenminste, hij voelt zich gezond. Bij een routine test wordt echter een potentieel serieus probleem gediagnosticeerd en hij wordt in het ziekenhuis opgenomen voor een noodzakelijke grote operatie. Voor de ingreep worden met behulp van een genchip zijn risicofactoren bepaald: in hoeverre zijn genetische opbouw zijn kans op een overmatige *injury response* verhoogd. Hij blijkt met name een verhoogd risico te hebben op een verhoogde ontstekingsrespons. Er wordt daarom besloten om preventief, met medicatie, zijn witte bloedcellen te moduleren, zodat ze nog wel hun normale reacties kunnen tonen, maar de overmatige activiteit geassocieerd met de *injury response* niet langer mogelijk is. De ingreep zelf wordt door een minimale incisie uitgevoerd, om de hoeveelheid weefselbeschadiging te minimaliseren. Tegelijk krijgt de heer van der Stoelen epiduraalanesthesie, om pijn na afloop van de ingreep te beperken. Tijdens de ingreep worden verschillende mediator spiegels in het bloed een aantal maal gemeten. Als verwacht gaan de spiegels omhoog, maar niet buitensporig. Na afloop van de ingreep, op de intensive care, worden eveneens de spiegels routinematig bepaald. Als blijkt dat zijn longfunctie, ondanks preventieve behandeling, toch achteruit gaat, wordt behandeld met behulp van een cocktail van middelen die verschillende ontstekingscascades remmen. Hiermee wordt de overmatige ontstekingsreactie in de longen gestabiliseerd. Het blijkt nodig

om nog enkele malen farmacologisch in te grijpen, maar na 10 dagen verlaat de heer van der Stoelen in goede toestand de intensive care unit.

Dit verhaal is wellicht niet zo ver weg als het lijkt. Het menselijk genoom is nu bekend, genchip technologie is beschikbaar, en als we weten welke genen een rol spelen in de *injury response* en welke mutaties in deze genen bestaan, is screening voor overmatige reacties een mogelijkheid. De selectieve modulatie van witte bloedcellen is zeker mogelijk, zoals wij in ons eigen laboratorium hebben aangetoond. Mediator spiegels kunnen we bepalen, maar nog slecht interpreteren. De ontwikkeling van middelen die selectief in de cascades kunnen ingrijpen zal moeite kosten, maar zal, gegeven tijd en geld, zeker succesvol zijn.

## ***Slotwoord***

Dames en heren,

De afgelopen 50 jaar heeft mijn vakgebied zich met volle energie gericht op het reduceren van anesthesiologische mortaliteit. De mate waarin dit is gelukt is een succesverhaal dat in de geneeskunde zijn weerga nauwelijks kent. Ja, zo succesvol is het vakgebied geweest dat er in feite in deze richting geen wezenlijke winst meer te behalen valt. Het is daarom nu tijd om de perioperatieve mortaliteit aan te pakken.

Laat ik niet, door mijn verhaal over Dirk van der Stoelen, de indruk wekken dat dit makkelijk zal zijn. De reductie van anesthesiologische sterfte was al moeilijk genoeg, maar was een eenvoudige taak vergeleken bij wat er nu voor ons staat. Het ging toen om een vraagstelling die één vakgebied betrof, de problemen waren grotendeels op te lossen met fysiologische diermodellen, de ontwikkeling van betere bewakingsapparatuur, het elimineren van bijwerkingen uit de reeds bestaande klassen van anesthesiologische middelen en betere opleiding. Zo is het bijvoorbeeld interessant op te merken dat anesthesiologische sterfte gereduceerd is zonder dat het daarvoor nodig bleek het werkingsmechanisme van anesthetica te kennen!

Voor de preventie en behandeling van de grensincidenten die ik besproken heb zal veel meer nodig zijn. We zullen er niet aan ontkomen de relevante signaalsystemen in het lichaam op moleculair niveau uiteen te rafelen en er zullen nieuwe klassen van geneesmiddelen moeten worden ontwikkeld. Kortom, we praten over grensverleggend onderzoek. Daarnaast zal het ook grensoverstijgend onderzoek moeten zijn en wel op minstens drie manieren: er zullen samenwerkingsverbanden tussen basaal en mens-gebonden onderzoek nodig zijn, er zullen samenwerkingsverbanden tussen anesthesiologen, operateurs en intensivisten nodig zijn en er zullen internationale samenwerkingsverbanden nodig zijn om de noodzakelijke technieken bijeen te brengen en de noodzakelijke hoeveelheden patiëntgegevens te verzamelen.

Moeilijk zal het zijn, maar moeite is geen argument. De te boeken winst voor onze patiëntenpopulatie is zodanig groot, dat we de voor ons liggende uitdaging moeten aannemen. Ik nodig allen die bij de zorg van de operatiepatiënt betrokken zijn dan ook uit om gezamenlijk aan het werk te gaan zodat we van het verhaal van Piet Buitenbroek een verhaal van Dirk van der Stoelen kunnen maken.

Ik heb gezegd.